

老人性難聴におけるミトコンドリアDNA欠失変異

著者	上田 成久
号	1465
発行年	1998
URL	http://hdl.handle.net/10097/21596

氏 名（本籍） うえ だ なり ひさ
上 田 成 久

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 4 6 5 号

学位授与年月日 平 成 10 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
 （博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目 Mitochondrial DNA Deletion in Presbycusis.
 （老人性難聴におけるミトコンドリア DNA 欠失
 変異）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 高 坂 知 節 教授 糸 山 泰 人

教授 佐々木 英 忠

論 文 内 容 要 旨

聴力は加齢と共に徐々に低下していく傾向にある。一般に老人性難聴といわれるこの病態はその有病率が高く、高齢者の快適な老後の大きな障害になるのみならず、社会的経済的損失もきわめて大きい。ところが、現在までそのメカニズムは明らかにされず、加齢に伴う必然的变化と位置づけられていた。老化にはいろいろな因子の関与がいわれているが、一つにはミトコンドリアの機能異常によるエネルギー産生の低下が示唆されている。ミトコンドリア遺伝子の点変異を有する家系では糖尿病や感音難聴を伴うことが知られている。内耳有毛細胞はミトコンドリアによるエネルギー要求量が大いと考えられ、加齢によるミトコンドリア遺伝子変異の蓄積によるエネルギー産生の低下が有毛細胞機能低下をもたらす、感音難聴の原因になるのではないかと考え、分子生物学的手法に基づき研究を行った。

聴力正常者と老人性難聴患者より採血を行い、その末梢血白血球ミトコンドリア DNA に対して欠失変異の有無を PCR 法にて検討した。

すると末梢血白血球ミトコンドリア遺伝子欠失変異は老人性難聴患者に明らかに多く出現していることがわかった。(聴力正常者群; 30 %, 老人性難聴患者群; 75 %)

また DNA 塩基配列解析から欠失変異の大きさは 4977bp であり、その欠失変異はミトコンドリア DNA の 13bp 反復配列間にて生じていることがわかった。この欠失変異は予想したとおり、Kearns-Sayre Syndrome (KSS) に顕著に認められる欠失変異と同じ部位であった。

つづいて正常マウスと加齢マウスの内耳でのミトコンドリア遺伝子欠失変異の発現について研究を行った。マウスに対してもヒト末梢血白血球ミトコンドリア遺伝子の時と同様にミトコンドリア DNA の反復配列に着目し、ここでの欠失の有無を PCR 法にて検討した。正常マウスと加齢マウスとで内耳より DNA を抽出し PCR 法により欠失変異の解析を試みた。

マウス内耳においてミトコンドリア遺伝子欠失変異は加齢マウスに多く出現していることがわかった。DNA 塩基配列解析からマウスにおいて検出された欠失は 4802bp であり、ミトコンドリア DNA の 8 bp 反復配列間にて生じていることを解明した。

この変異型は野生型に対してごくわずかであると考えられ機能低下をきたすとは考えにくい、ミトコンドリア DNA の他の部位でも欠失変異が生じている可能性は高く、加齢と共にこれらの欠失変異が無視し得ない割合になり内耳機能異常をきたす可能性があると考えられた。

以上より、ヒト末梢血白血球ミトコンドリア DNA およびマウス内耳ミトコンドリア DNA の解析により、加齢による難聴とミトコンドリア DNA 欠失変異との関連性が示唆された。特にマウスにおいてはミトコンドリア DNA 4802bp の欠失変異をはじめて解明した。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文では、加齢による聴覚機能低下のメカニズムに、ミトコンドリア遺伝子変異の蓄積が関与している可能性に関して、正常聴力者と老人性難聴者の末梢白血球ミトコンドリア DNA の検討結果に加えて、マウス内耳でのミトコンドリア遺伝子欠失変異発現についての検討結果が報告されている。

まず、ヒトにおける研究では、聴力正常群 47 名（男 25 女 22 平均年齢 50 歳）と老人性難聴群 60 名（男 30 女 30 平均年齢 48 歳）のミトコンドリア遺伝子欠失変異は、難聴者群で有意（ $p < 0.001$ ）に発現率が高い結果を得た。また、DNA 塩基配列解析から欠失変異の大きさは 4977bp であり、13bp 反復配列間にて生じていることが判明した。

次に、正常マウスと加齢マウスの内耳における研究では、ヒトと同様に、加齢マウスには、難聴が生じており、ミトコンドリア遺伝子欠失変異は加齢マウスにおいてより多く発現していることが分かった。また、DNA 塩基配列解析から欠失は 4802bp であり、ミトコンドリア DNA の 8bp 反復配列間に生じていることが明かになった。

以上の結果は、生理的難聴といわれる加齢による聴覚機能低下が、ミトコンドリアの機能異常によって生じている可能性を示している。その候補部位としては、ミトコンドリアが密に分布している血管条辺縁細胞と感覚上皮の有毛細胞が考えられるが、それを証明する直接的な所見は未だ得られていない。

しかし、本研究は、従来から謎とされていた、老人性難聴の著しい個体差に関して、ミトコンドリア遺伝子欠失変異が関与している可能性につき初めて指摘した点で、極めて独創性に富む意義深い研究成果と判定する。従って、本論文は学位論文としての水準を満たしており、学位に十分値するものとする。